



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114641468 A

(43) 申请公布日 2022.06.17

(21) 申请号 202080062002.7

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22) 申请日 2020.07.27

专利代理师 凌翠 郑霞

(30) 优先权数据

102019000015458 2019.09.03 IT

102020000001390 2020.01.24 IT

(51) Int.Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 239/553 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/057065 2020.07.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/044230 EN 2021.03.11

(71) 申请人 工业化学有限公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 罗伯托·莱纳 安德雷·法萨纳

杰里·奥尔蒂斯

权利要求书4页 说明书17页 附图5页

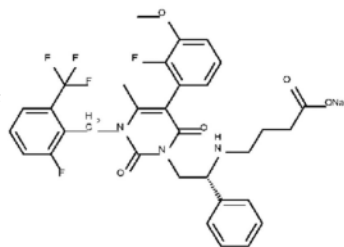
(54) 发明名称

用于合成4-[[(1R)-2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-[[2-氟-6-(三氟甲基)-苯基]甲基]-3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基]-1-苯乙基]氨基]-丁酸的钠盐 (ELAGOLIX钠盐) 的工艺和所述工艺的中间体

(57) 摘要

本发明涉及一种用于制备4-[[(1R)-2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基]-1-苯乙基]-氨基]-丁酸的钠盐的工艺,化合物也被称为Elagolix钠盐,具有以下

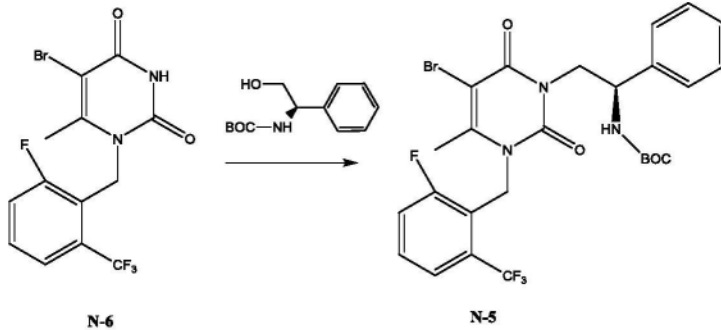
(I)



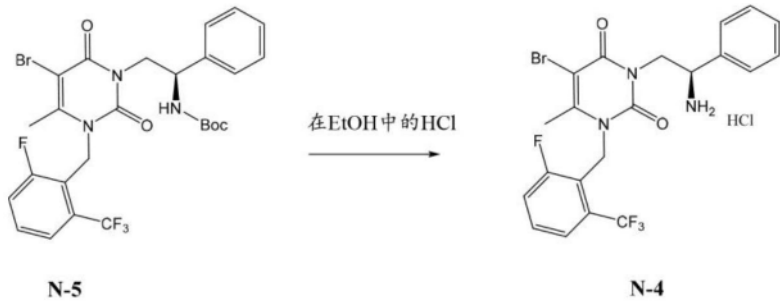
报告的式(I):

1. 一种用于合成Elagolix的钠盐的工艺,所述工艺包括以下步骤:

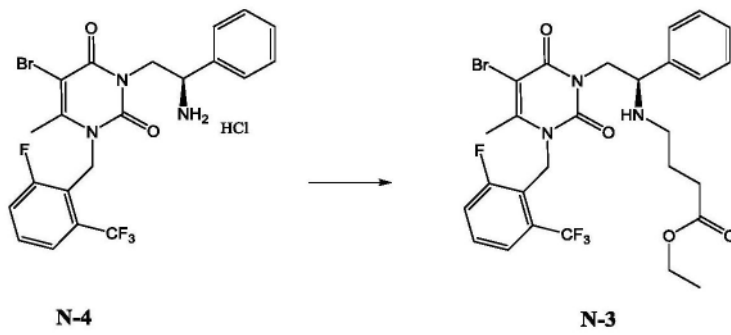
a) 使化合物5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(N-6)与D-Boc-苯基甘氨酸反应以获得中间体5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-3-[2(R)-叔丁氧基羰基氨基-2-苯乙基]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(N-5):



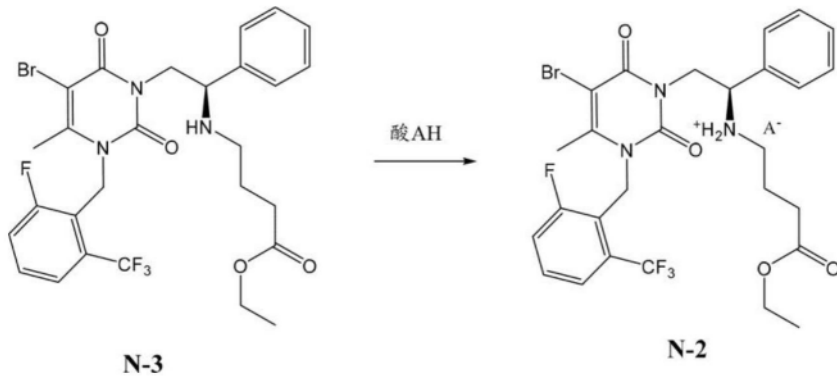
b) 用在乙醇中的盐酸处理所述中间体N-5以获得中间体5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-3-[2(R)-氨基-2-苯乙基]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(N-4):



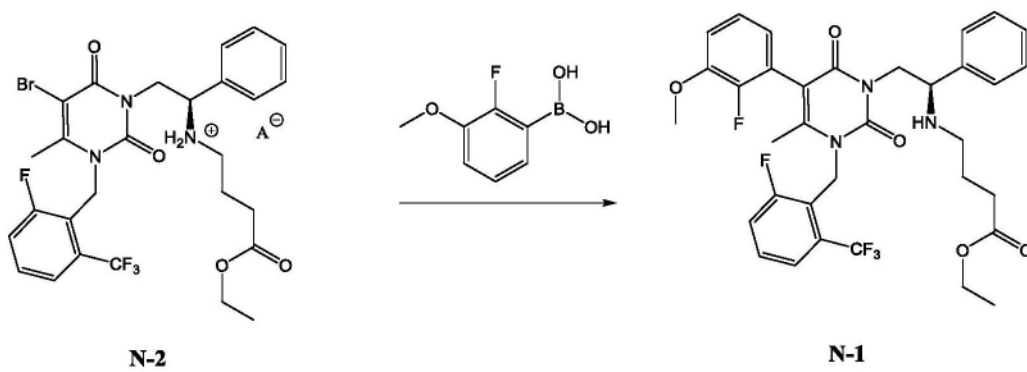
c) 用碱处理所述中间体N-4并与4-溴丁酸乙酯反应以获得中间体3-[2(R)-{乙氧基羰基丙氨基}-2-苯乙基]-5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(N-3):



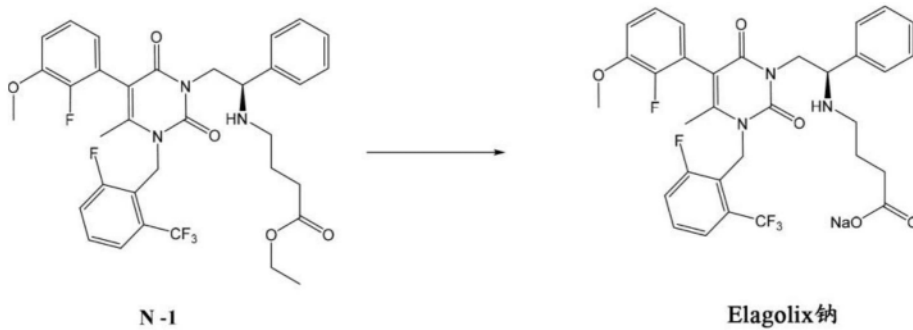
d) 用质子酸处理所述中间体N-3以获得对应的盐: 中间体N-2:



e) 使所述中间体N-2与2-氟-3-甲氧基苯基硼酸反应以获得中间体3-[2(R)-{乙氧基羰基丙基-氨基}-2-苯乙基]-5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(N-1):



f) 通过使所述中间体N-1与氢氧化钠反应来形成所述Elagolix的钠盐:



2. 根据权利要求1所述的工艺,其中在步骤a)中获得的所述中间体N-5通过用选自乙酸乙酯(AcOEt)、乙酸丁酯(BuOAc)和乙酸异丙酯(iPrOAc)的有机酯处理粗产物并且随后通过在0°C和25°C之间、优选地在5°C和15°C之间的温度过滤除去步骤a)中使用的三苯基膦的副产物而被纯化。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的工艺,其中步骤b)通过在5°C和35°C之间、优选地在20°C和30°C之间的温度,向在有机溶剂中的中间体N-5的溶液中加入呈气体的形式或溶解在所述有机溶剂中的盐酸来进行,所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯及其混合物。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的工艺,其中步骤c)以两个操作的顺序进行,其中第一c.1在于将中间体N-4悬浮在选自乙酸乙酯(AcOEt)、乙酸丁酯(ButOAc)和乙酸异丙酯(iPrOAc)的有机酯中并用无机碱处理所述中间体N-4;并且第二c.2在于在35°C和55°C之

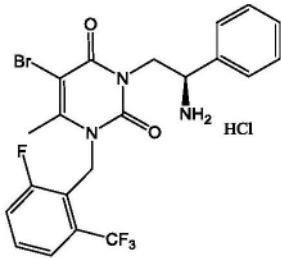
间、优选地在40℃和50℃之间的温度,使在操作c.1中释放的氨基官能团与化合物4-溴-丁酸乙酯反应。

5.根据前述权利要求中任一项所述的工艺,其中步骤d)以两个操作的顺序进行,其中第一d.1在于制备在有机溶剂中的所述中间体N-3的溶液,所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯及其混合物,并在10℃和35℃之间,优选地在20℃

和30℃之间的温度将作为气体或溶解在溶剂中的质子酸添加到所述溶液中;并且第二d.2在于分离所述中间体N-2,所述中间体N-2在从通过加入抗溶剂酸化的有机相中沉淀盐后通过过滤获得,或者在从对应的水相沉淀盐后通过过滤获得。

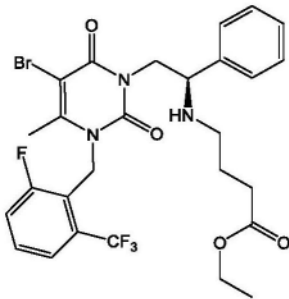
6.根据前述权利要求中任一项所述的工艺,其中在步骤d)中,盐酸或磷酸被用作所述质子酸。

7.5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-3-[2(R)-氨基-2-苯乙基]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(中间体N-4):



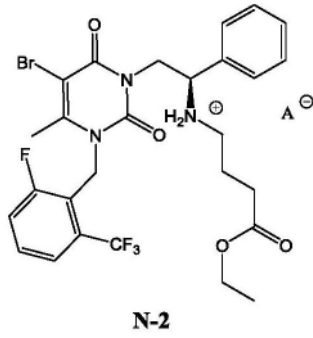
N-4

8.3-[2(R)-{乙氧基羰基丙氨基}-2-苯乙基]-5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体N-3):



N-3

9.3-[2(R)-{乙氧基羰基丙基-氨基}-2-苯乙基]-5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮与质子酸的盐(中间体N-2)



10. 根据权利要求9所述的盐,其中所述酸选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、对甲苯磺酸和三氟乙酸。

11. 根据权利要求10所述的盐,其中所述酸选自盐酸和磷酸。

12. 根据权利要求9所述的盐,其中阴离子A⁻是磷酸根(PO_4^{3-})、磷酸氢根(HPO_4^{2-})、磷酸二氢根(H_2PO_4^-)及其混合物。

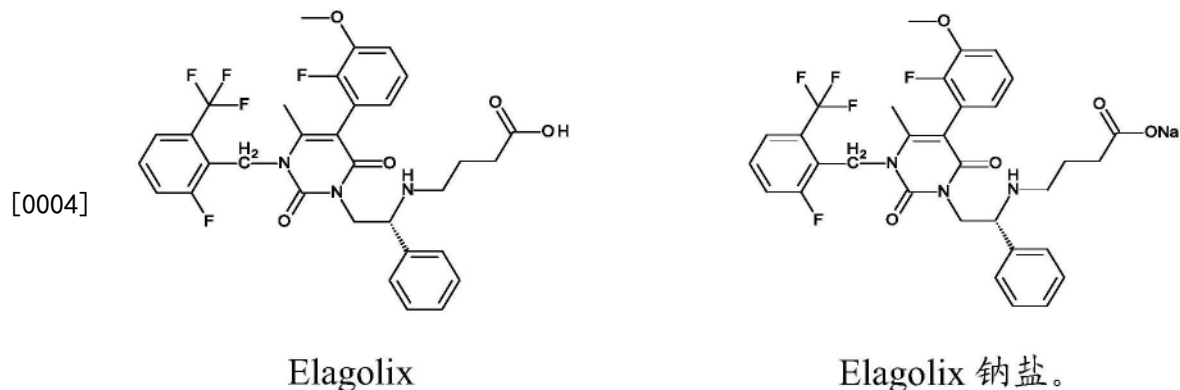
用于合成4-[[[(1R)-2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-[[2-氟-6-(三氟甲基)-苯基]甲基]-3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基]-1-苯乙基]氨基]-丁酸的钠盐(ELAGOLIX钠盐)的工艺和所述工艺的中间体

发明领域

[0001] 本发明涉及用于合成用于药物用途的活性成分的工艺的领域,并且尤其涉及用于工业规模制备4-[[[(1R)-2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基]-1-苯乙基]氨基]-丁酸的钠盐的工艺。本发明还涉及所述工艺的一些中间体。

[0002] 化合物,也以Elagolix钠盐的名称已知,是一种可用于治疗与女性的子宫内膜异位症相关的疼痛的活性成分。它也处于用于治疗子宫肌瘤和女性月经过多的开发阶段。

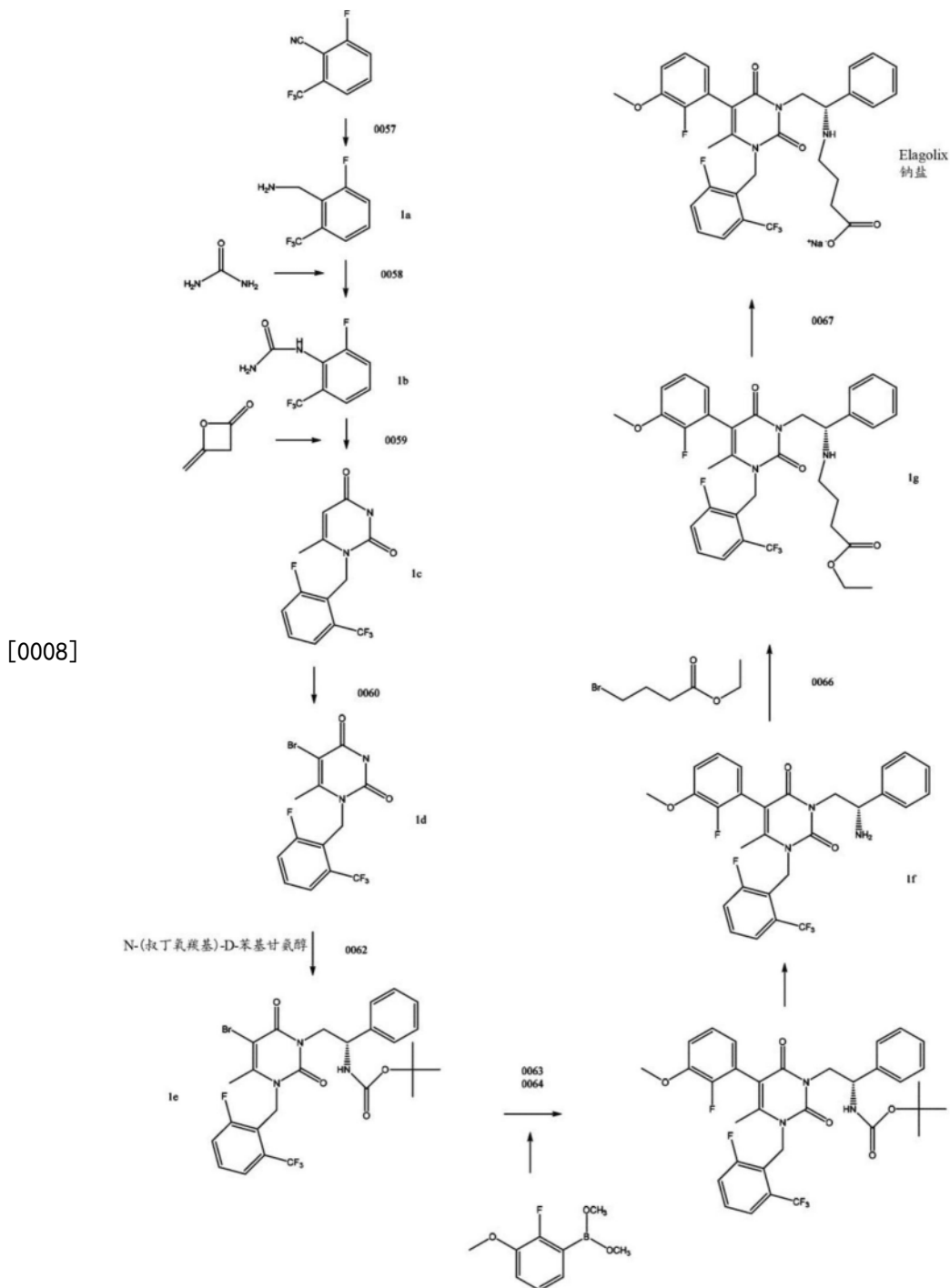
[0003] Elagolix及其钠盐的结构式报告如下:



[0005] 背景

[0006] Elagolix的钠盐(下文也被称为Elagolix钠盐或“Elagolix钠”)在日期为2006年的以Neurocrine Biosciences Inc.的名义的专利EP 1646389 B1中被描述和要求保护。

[0007] 该专利报告了目标化合物的制备的详细实验描述。该专利的实施例1,在第14-16页,报道了一种用于从2-氟-6-(三氟甲基)苯腈开始合成Elagolix的钠盐的工艺;该专利的工艺布局被报告如下的方案1:



[0009] 合成步骤1d→1e[0062]、1e→1f[0063]、1f→1g[0066]和1g→Elagolix钠盐[0067]都预期色谱纯化。特别地,步骤1d→1e[0062]、1e→1f[0063]、1f→1g[0066]需要在硅胶上的预备色谱操作,而从1g→Elagolix钠盐[0067]的最后一步需要在离子交换树脂上的色谱操作。

[0010] 这些净化技术并非先验地不适用于工业规模生产,但需要在设备、执行时间、有机溶剂的使用和用于控制色谱级分的分析承诺方面的投资,这些投资实际上排除了其应用。

[0011] 于是仍然感觉需要获得一种新的Elagolix钠盐的合成工艺,其克服上文工艺的缺点。

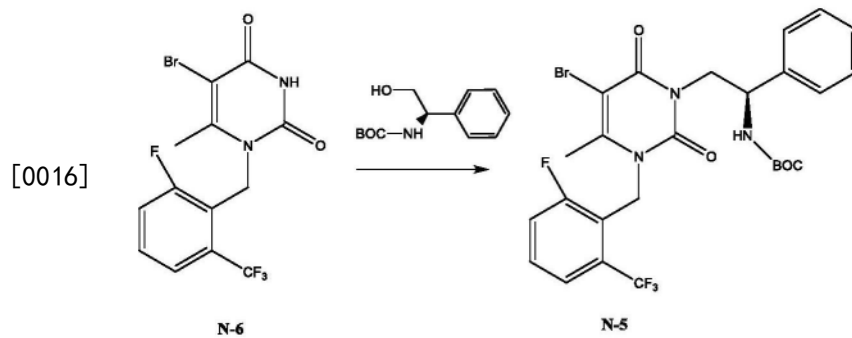
[0012] 本发明的目的是提供一种用于制备4-[[(1R) -2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-

[[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]甲基]-3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基]-1-苯乙基]氨基]-丁酸的钠盐(Elagolix钠盐)的合成路线,该合成路线在工业上是可应用的并且使得能够获得药物品质的产品,克服了伴随现有技术的所描述的工艺的关键问题。

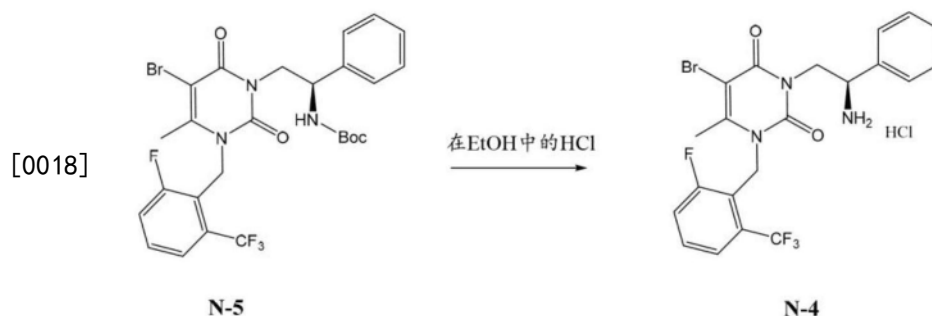
[0013] 发明概述

[0014] 该目的通过本发明实现,本发明在其第一方面中涉及用于合成Elagolix钠盐的工艺,该工艺包括以下步骤:

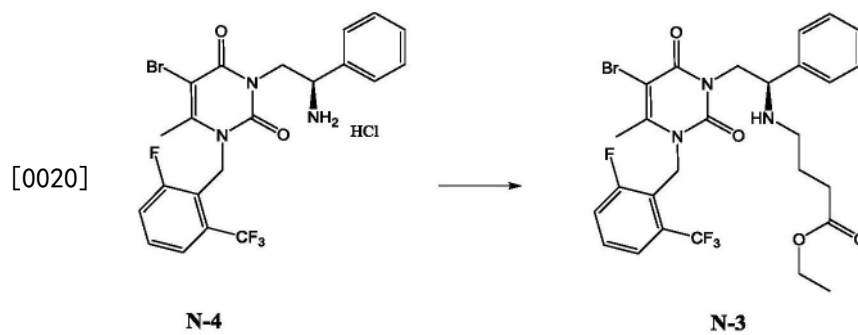
[0015] a) 使化合物N-6,5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮与D-BOC-苯基甘氨酸反应,以获得中间体5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-3-[2(R)-叔丁氧基羰基氨基-2-苯乙基]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体N-5):



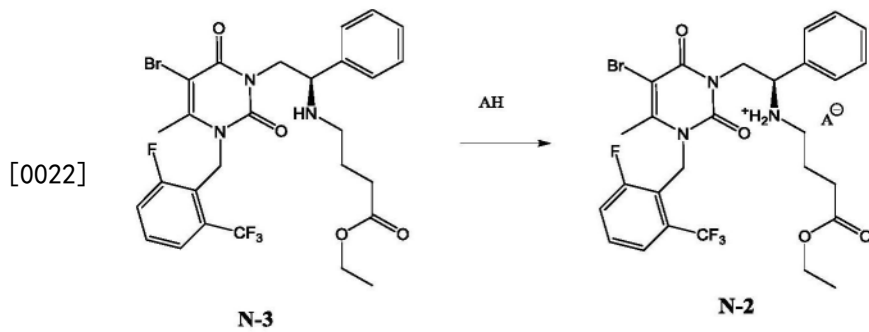
[0017] b) 用在乙醇中的盐酸处理中间体N-5以获得中间体5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-3-[2(R)-氨基-2-苯乙基]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(中间体N-4):



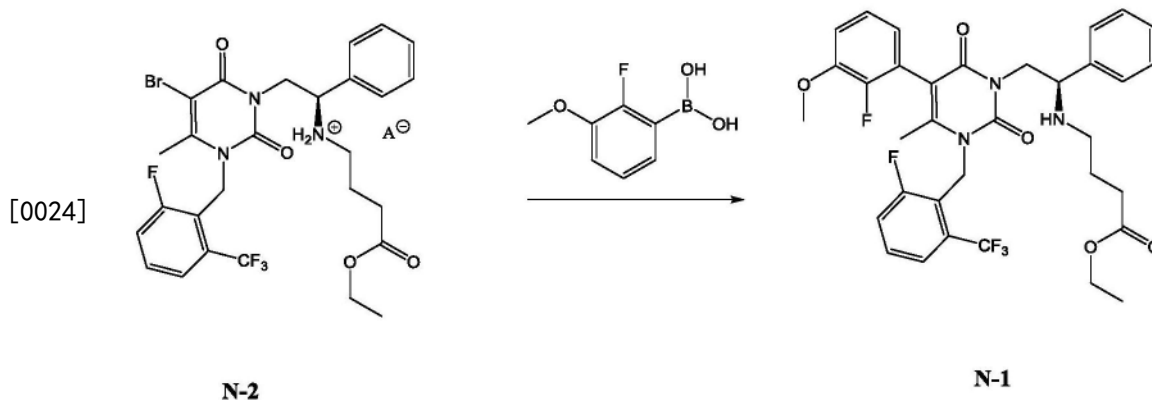
[0019] c) 用碱处理中间体N-4并与4-溴丁酸乙酯反应以获得中间体N-3,3-[2(R)-{乙氧基羰基丙氨基}-2-苯乙基]-5-溴-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮:



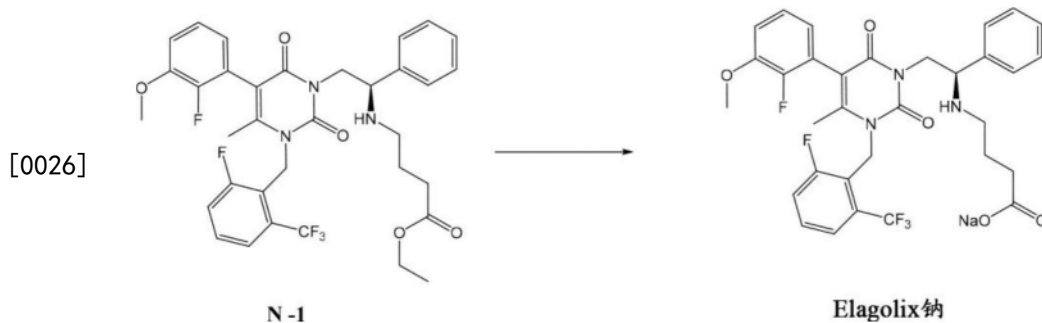
[0021] d) 用质子酸盐化中间体N-3以获得中间体N-2:



[0023] e) 使中间体N-2与2-氟-3-甲氧基苯基硼酸反应以获得中间体N-1,3-[2(R)-{乙氧基羰基丙基氨基}-2-苄基]-5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1-[2-氟-6-(三氟甲基)苄基]-6-甲基-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮:



[0025] f) 通过中间体N-1与氢氧化钠反应来形成Elagolix的钠盐:



[0027] 在本发明的工艺的可选择的实施方案中,在步骤c)和步骤d)在相同溶剂中进行的情况下,这两个步骤可以作为从中间体N-4中直接获得中间体N-2的单个步骤进行。

[0028] 在本发明的第二方面中,本发明涉及上文描述的工艺的中间体N-4、N-3和N-2。

[0029] 附图简述

[0030] 图1示出了可以通过本发明的工艺获得的Elagolix钠盐的HPLC色谱图。

[0031] 图2示出了使用可以通过本发明的工艺获得的Elagolix钠盐的手性柱获得的HPLC色谱图。

[0032] 图3示出了在本发明的工艺的混合物中获得的Elagolix的两种构象异构体。

[0033] 图4示出了可以按照实施例11的实验程序获得的中间体N-2的DRX衍射光谱。

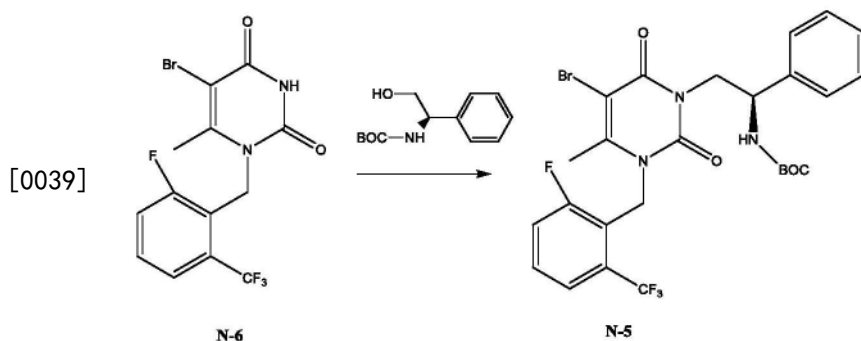
[0034] 图5示出了可以按照实施例11的实验程序获得的中间体N-2的DSC热谱图。

[0035] 图6示出了可以按照实施例11的实验程序获得的中间体N-2的FT-IR光谱。

[0036] 发明详述

[0037] 在本发明的第一方面中,本发明涉及一种用于合成Elagolix钠盐的工艺,该工艺需要六个合成步骤。

[0038] 第一步骤a) 使用化合物N-6作为反应物:

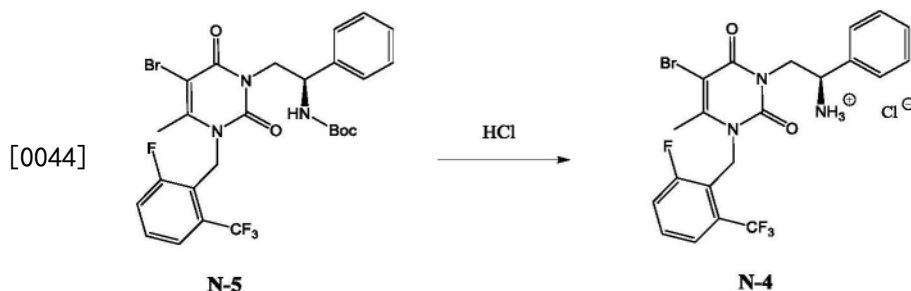


[0040] 该步骤的起始反应物化合物N-6可以如专利EP 1646389 B1中所描述的获得。

[0041] 从化合物N-6到中间体N-5的反应还可以按照引用的专利中报告的指示进行。

[0042] 然而,与所述专利中描述的不同,中间体N-5没有通过色谱法纯化,而是通过用有机酯诸如乙酸乙酯(AcOEt)、乙酸丁酯(BuOAc)或乙酸异丙酯(iPrOAc)处理粗产物来纯化。使用乙酸异丙酯(iPrOAc)是优选的。这样的处理可以在0°C和25°C之间,优选地在5°C和15°C之间的温度进行。

[0043] 步骤b) 包括形成中间体N-5的盐酸盐(该盐酸盐构成中间体N-4):

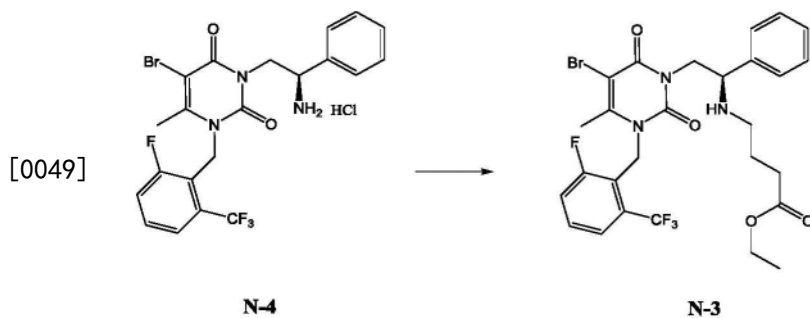


[0045] 该步骤可以通过制备在有机溶剂(与盐酸的存在相容)中的中间体N-5的溶液来进行,然后向其中加入盐酸。盐酸可以作为气体(例如通过鼓泡)被直接引入到中间体N-5的溶液中,或者,优选地,盐酸可以作为水溶液或作为在中间体N-5先前溶解于其中的相同有机溶剂中先前制备的溶液被加入。

[0046] 可以使用的溶剂是纯的或混合在一起的乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯。优选的溶剂是乙醇。

[0047] 反应温度在5°C和35°C之间,优选地在20°C和30°C之间。

[0048] 本发明的工艺的步骤c) 包括将中间体N-4转化为中间体N-3:

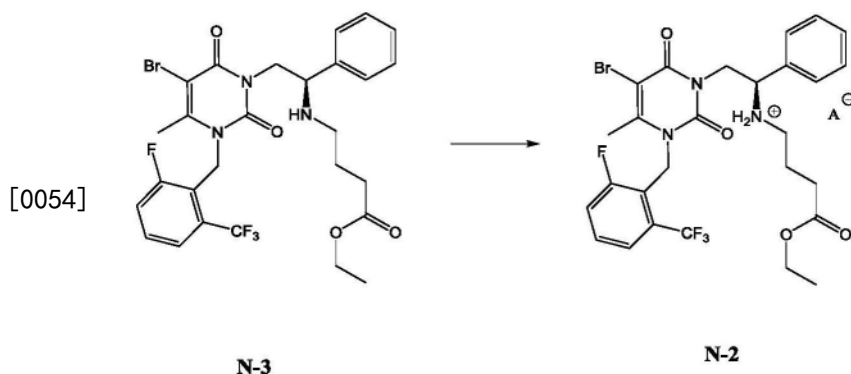


[0050] 该步骤可以根据两个操作的顺序进行,其中第一操作c.1在于将中间体盐酸盐N-4悬浮在有机酯诸如乙酸乙酯(AcOEt)、乙酸丁酯(BuOAc)或乙酸异丙酯(iPrOAc)中并用无机碱处理该中间体盐酸盐N-4;第二操作c.2在于使在操作c.1中释放的胺官能团与化合物4-溴-丁酸乙酯反应。优选地,在操作c.1中使用的有机酯是乙酸异丙酯(iPrOAc)。

[0051] 操作c.2的反应温度在30℃和55℃之间,优选地在30℃和50℃之间,并且需要在18小时和48小时之间的时间。

[0052] 较高的温度导致不利于反应产物的形成的副产物的增加(在这方面,参见在T=80℃进行的比较例7)。

[0053] 步骤d)在于通过与质子酸反应形成中间体N-3的盐(该盐构成中间体N-2):



[0055] 该步骤通过制备在有机溶剂(与质子酸的存在相容)中的中间体N-3的溶液进行,然后向其中添加质子酸。

[0056] 质子酸虽然用通式AH表示,但不限于仅能够产生一个质子的一元酸。该酸可以选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、对甲苯磺酸或三氟乙酸。优选地,使用盐酸或磷酸 H_3PO_4 。

[0057] 可以单纯将酸引入到中间体N-3的溶液中(例如在盐酸的情况下以气态形式)或优选地以水溶液的形式引入。

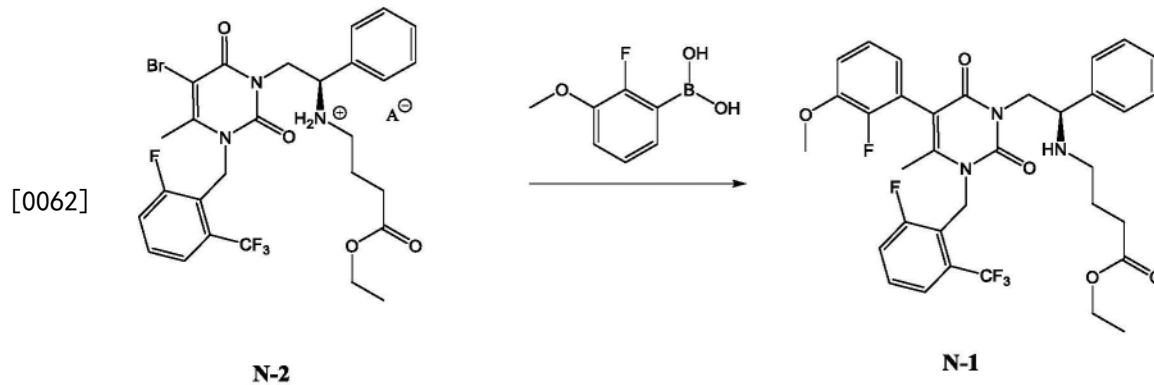
[0058] 可以用于制备中间体N-3的溶液的有机溶剂为纯的或混合在一起的乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、甲基丁基酮(MIBK)、乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯;使用乙酸异丙酯是优选的。酸的添加在10℃与35℃之间,优选地在20℃和30℃之间的温度进行。

[0059] 中间体N-2的分离是在盐从通过加入抗溶剂酸化的有机相沉淀后通过过滤或在盐从对应的水相沉淀后通过过滤来获得。作为抗溶剂,可以使用纯的或混合在一起的C6和C7直链、环状或支链烃;用于此目的的优选的化合物是正庚烷(normal-heptane)(正庚烷(n-heptane))。

[0060] 在该工艺的可选择的实施方案中,这两个步骤可以作为单个步骤进行。如果中间

体N-3在步骤c.2)结束时分离,并且然后再溶解在溶剂中用于进行步骤d),则这两个步骤是分开的;可选择地,如果在两个步骤中使用的溶剂相同(例如iPrOAc),则可以将步骤d)的酸直接添加到在步骤c.2)结束时获得的中间体N-3的溶液中,如实施例8中所示,直接从中间体N-4传到中间体N-2。

[0061] 该工艺的步骤e)在于将自由基2-氟-3-甲氧基苯基添加到中间体N-2中,通过被称为“偶联”的反应,以获得中间体N-1:



[0063] 该反应可以直接使用中间体N-2进行。

[0064] 用于进行该反应的条件在实施例5、实施例9和实施例12中更详细地描述,并且包括,例如:

[0065] -在用氮气脱气的溶剂中反应;

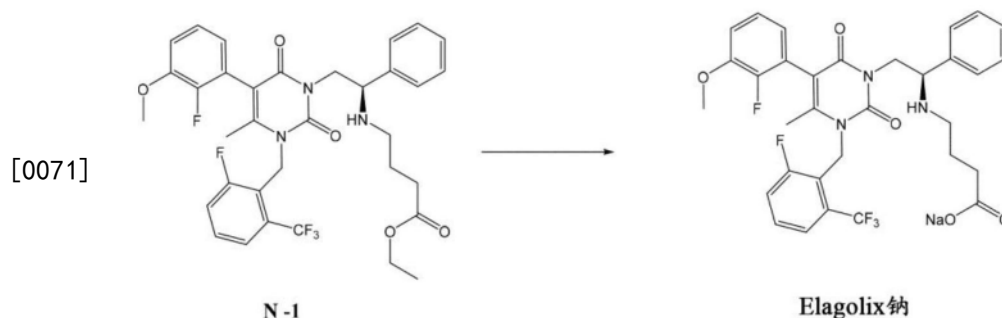
[0066] -将KOH添加到中间体N-2的溶液中,然后加热并且随后添加乙酸钡;

[0067] -在45°C和55°C之间的温度反应持续在1小时和24小时之间的时间段,用TLC或HPLC控制反应的趋势。

[0068] 上面列出的条件不构成用于执行该步骤的详尽列表。

[0069] 在反应未完成的情况下,可以将乙醇添加到反应混合物中以便使未反应的中间体N-2降解(关于这一点参见实施例9)。

[0070] 最后,本发明的工艺的最后一步f)在于用氢氧化钠水解中间体N-1的酯基团并形成由此获得的酸的钠盐Elagolix钠盐:



[0072] 酯的水解是有机化学中熟知的反应,并且用于执行其的条件对于本领域技术人员来说是已知的。

[0073] 本发明的表征特征特别地在步骤b)、步骤c)和步骤d)中,它们采用中间体N-5至中间体N-2。

[0074] 本发明的进一步目的是前面提到的中间体N-4、中间体N-3和中间体N-2。

[0075] 本发明将通过以下实施例进一步说明。

[0076] 实验仪器、方法和条件

[0077] NMR:NMR JEOL 400YH(400Mhz) 光谱仪;JEOL Delta v5.1.1软件;在氘代溶剂中记录的光谱,所述氘代溶剂例如:氯仿-d₂,D 99.8%,包含0.1% (v/v) 四甲基硅烷(TMS)作为内标;和氯仿-d₂,"100%",D 99.96%,包含0.03% (v/v) TMS,CD₃OD和DMSO-d₆。

[0078] TLC:MERCK:TLC硅胶60F₂₅₄ 铝板20x20 cm,cod.1.0554.0001。

[0079] HPLC:色谱系统Agilent 1200Infinity型;检测器UV mod.G1315DDAD。色谱法条件:

[0080] -柱:Zorbax eclipse XDB-C18 150x 4.6mm,3.5μm

[0081] -流量:1.5ml/min

[0082] -检测器:UV 275nm

[0083] -注入体积:5μl

[0084] -温度:20℃

[0085] -流动相A:H₂O+0.05%三氟乙酸(TFA)

[0086] -流动相B:乙腈+0.05%TFA

[0087]

时间 (min)	流动相A (v/v)	流动相B (v/v)
0	70	30
0-24	10	90
24-26	2.5	97.5
26-26.2	70	30
26.2-35	70	30

[0088] 手性HPLC:色谱系统Agilent 1200Infinity型;检测器UV mod.G1315D DAD。色谱法条件:

[0089] -柱:ASTEC CHIROBIOTIC T(Supelco)25x4.6 mm,5μm

[0090] -流量:1ml/min

[0091] -检测器:UV 275nm

[0092] -注入体积:5μl-温度:25℃

[0093] -流动相A:按体积计95%,用乙酸使达到pH=4的甲醇

[0094] -流动相B:按体积计5%,具有醋酸铵-醋酸的缓冲溶液,pH=4。

[0095] LC/Ms/Ms系统:Agilent色谱系统1100型,带有UVDAD检测器,其通过Applied Biosystem连接到API 2000质谱仪。

[0096] HPTLC:MERCK:HPTLC硅胶60F₂₅₄,其中浓度区为10x 2.5cm,cod.1.13727.0001。

[0097] TLC检测器:高锰酸钾溶液。制备:将9克的高锰酸钾、60克的碳酸钾和900mL的水摇匀,直到用15mL的5%氢氧化钠溶液溶解;然后用溶液浸渍板,然后加热,直到检测到产物。

[0098] 使用Perkin Elmer Diamond差示扫描量热仪进行DSC分析。在分析之前将样品封装在铝坩埚中。在25℃-180℃的温度范围内,以10℃/min的速度进行样品和参考的加热。使用Pyris Data Analysis 8Perkin Elmer软件分析热图谱。

[0099] 使用Bruker D2 Phaser (第2版)衍射仪进行DRX衍射分析,所述衍射仪以Bragg-Brentano几何结构操作并配备有旋转6位多采样器。使用的X射线源是带有铜阳极的管,其

以30kV和10mA操作。选择的分析波长是通过使用镍滤光片过滤 $K\beta$ 获得的铜的 $K\alpha(\lambda=1.54184\text{\AA})$ 。使用的X射线检测器是固态线性检测器型号LYNXEYE。为了分析,将样品沉积在零背景类型的平坦单晶硅样品保持板上。样品在分析期间以60转/分钟的速度旋转。分析在 $4^\circ-40^\circ 2\theta$ 的范围内进行,其中增加为 0.016° 并且对于每次增加采集时间为1.0秒。使用Diffrac.EVA(Bruker)软件进行衍射图的显示和加工。

[0100] 使用配备有ATR附件Smart iTR型号的Thermo Nicolet 6700分光光度计获取光FTIR光谱。使用 4cm^{-1} 的分辨率对样品和背景进行64次只读扫描,获取样品之前即刻的背景。FTIR光谱的显示和加工使用Omnicon(Thermo Nicolet)软件进行。

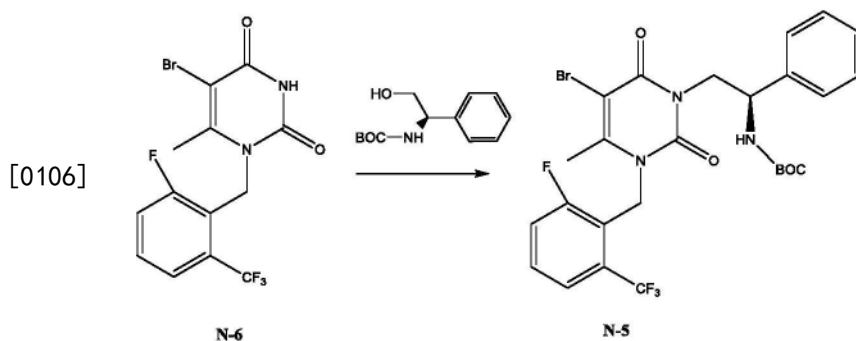
[0101] 除非另有说明,否则用于进行实验测试的水被视为纯净的。

[0102] 除非另有说明,否则在测试中使用的有机溶剂被视为“技术”级。

[0103] 除非另有说明,否则在测试中使用的反应物和催化剂被视为商业级。

[0104] 实施例1

[0105] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤a),从化合物N-6到中间体N-5。



[0107] 将29.95g的中间体N-6、26.86g的D-BOC-苯基甘氨酸、30.92g的三苯基膦和299mL的四氢呋喃以该顺序装入圆底烧瓶中。将其冷却至 5°C 并在约40分钟内滴加溶解在150mL的四氢呋喃中的偶氮二甲酸二叔丁酯(27.19g)的溶液。使系统达到 25°C 并保持在搅拌下持续1.5小时。

[0108] 在反应结束时(HPLC控制),在 45°C 通过在减压蒸馏来除去溶剂。向残余物中加入377mL的乙酸异丙酯并在 $5^\circ\text{C}-10^\circ\text{C}$ 保持在搅拌下持续1小时。通过用20mL的乙酸异丙酯洗涤固体来过滤悬浮液。

[0109] 通过过滤获得的液相在 45°C 在减压下浓缩,直到获得黄色油状物,其在随后的反应中同样地反应。

[0110] 用作该方法的起始反应物的化合物N-6具有白色固体的外观;用HPLC测定的其纯度为99%。

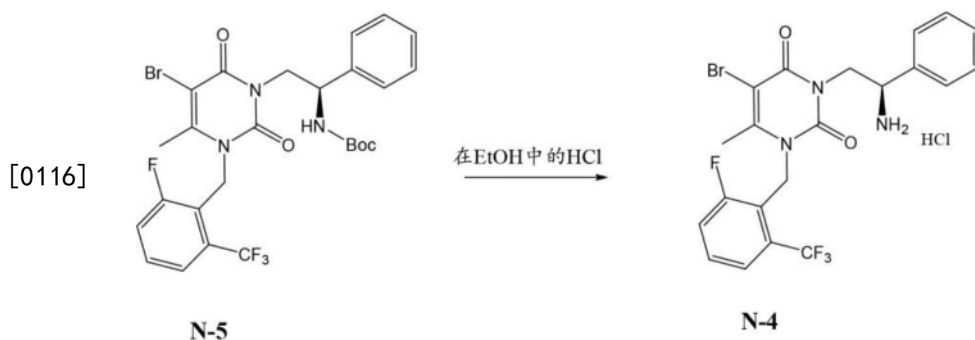
[0111] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.91 (s, 1H); 7.66 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.59-7.51 (m, 2H); 5.34 (s, 2H); 2.46 (s, 3H);

[0112] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 和质谱来分析和鉴定在实施例的测试中获得的中间体N-5的样品,该样品专门出于分析目的而被纯化。

[0113] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 7.66 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.61-7.48 (m, 2H); 7.36-7.21 (m, 5H); 5.35 (dd, 2H, $J=22, 0/17.0\text{Hz}$); 4.93-4.88 (m, 1H); 4.10-3.99 (m, 2H); 2.53 (s, 3H); 1.35 (s, 9H)。

[0114] 实施例2

[0115] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤b)。



[0117] 将前述的实施例中获得的中间体N-5和120mL的乙醇装入圆底烧瓶中。将其在室温保持在搅拌下持续10分钟。缓慢滴加50mL的在乙醇中的34% (按重量计浓度) 的HCl的溶液, 并在25°C保持在搅拌下持续22小时。

[0118] 使用TLC分析来控制反应。

[0119] 通过用20mL的乙醇洗涤来过滤固体并在60°C在减压干燥持续1小时。获得58.53g的呈白色固体形式的产物。

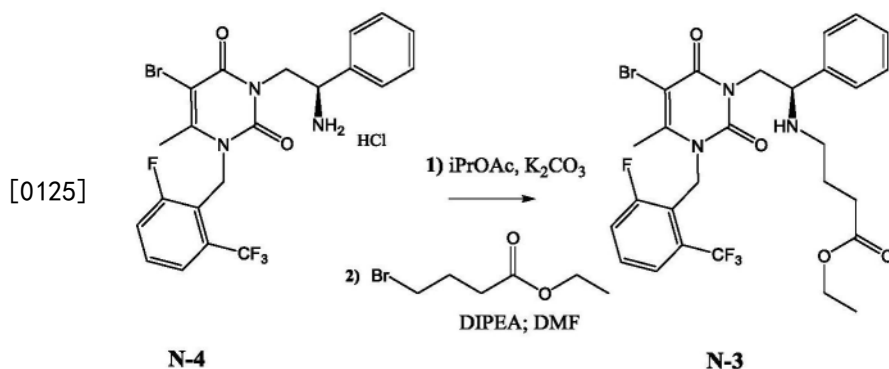
[0120] 将获得的固体悬浮在322mL的甲醇中并加热至回流持续30分钟。将其冷却至25°C持续2小时, 然后冷却至0°C持续1小时。通过用20mL的冷甲醇来洗涤过滤固体并在减压和在60°C干燥, 直到恒重。

[0121] 获得34.4g的中间体N-4 (白色固体, 纯度HPLC 99.7%)。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.85 (br s, 2H); 7.66 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.60-7.53 (m, 2H); 7.39-7.34 (m, 5H); 5.32 (dd, 2H, $J=24.0/17.0\text{Hz}$); 4.49-4.47 (m, 1H); 4.29-4.26 (m, 2H); 2.55 (s, 3H)。

[0123] 实施例3

[0124] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤c) 的实施。



[0126] 将5g的中间体N-4悬浮于在圆底烧瓶中的23.5mL的乙酸异丙酯中。

[0127] 添加在水 (33.5mL) 中的碳酸钾溶液 (8.68g) 并在25°C保持在剧烈搅拌下持续2小时。

[0128] 分离各相, 将有机相用水洗涤两次并加入5mL的N,N-二甲基甲酰胺。

[0129] 在45°C在减压除去乙酸异丙酯, 并且将2.0mL的4-溴-丁酸乙酯和2.9mL的N,N-二异丙基乙胺添加到溶液中。将溶液在35°C保持在搅拌下持续40小时。

[0130] 在反应结束时 (使用HPLC分析来控制反应), 将其冷却至25°C并且加入25mL的水和

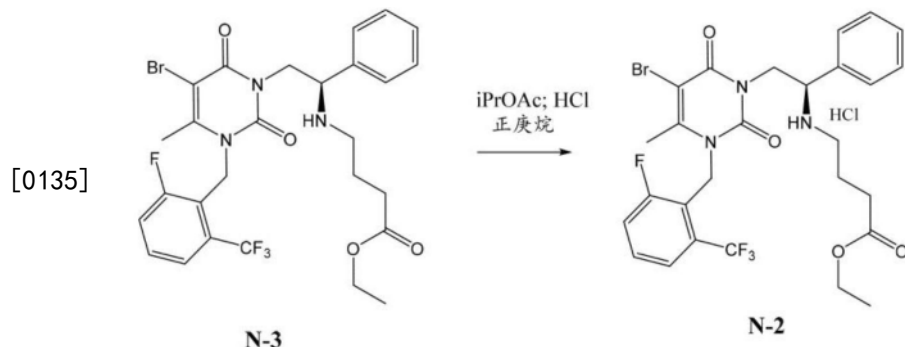
25mL的乙酸异丙酯。

[0131] 分离各相,用水洗涤有机相并在45℃在减压将其浓缩,直到达到恒重。获得5.6g的黄色油状物(HPLC纯度94.2%)。

[0132] 如此获得的中间体N-3原样用于以下实施例的反应中。

[0133] 实施例4

[0134] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤d)的实施,其中质子酸是盐酸。



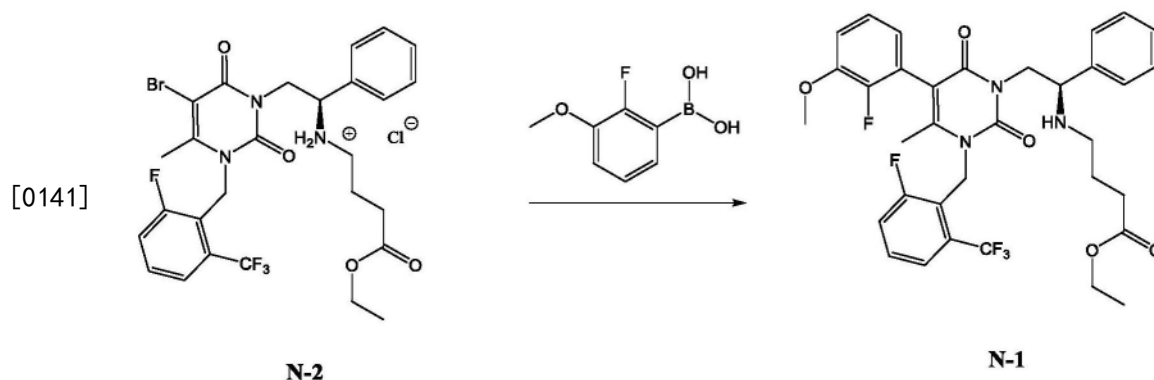
[0136] 如在前述实施例中获得的中间体N-3添加有130mL的乙酸异丙酯,向其中加入1mL的37%盐酸,将温度保持在25℃。系统保持在搅拌下并在减压下蒸馏约90mL的溶剂。加入另一20mL的乙酸异丙酯并再次将其浓缩,直到约42mL的残余体积。将溶液缓慢滴入到冷却至5℃的60mL的正庚烷中。将其在25℃保持在搅拌下持续3小时并通过用40mL的正庚烷洗涤来过滤固体。将其在减压和在45℃干燥,直到达到恒重。

[0137] 获得5.1g的白色固体(HPLC纯度91.8%)。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9, 75-9-43 (m, 2H); 7.64 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$); 7.58-7.50 (m, 2H); 7.39-7.31 (m, 5H); 5.27 (t, 2H, $J=17.8\text{Hz}$); 4.53-4.50 (m, 2H); 4.36-4.29 (m, 1H); 4.01 (dd, 2H, $J=14.2/7.3\text{Hz}$); 2.50 (s, 3H); 2.34-2.30 (m, 2H); 1.95-1.80 (m, 2H); 1.30-1.16 (m, 2H); 1.12 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$)。

[0139] 实施例5

[0140] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤e)的实施,其中中间体N-2被作为盐酸盐成盐。



[0142] 将先前用氮气脱气的5g的中间体N-2、3.27g的2-氟-3-甲氧基苯基硼酸和60mL的丙酮装入圆底烧瓶中。将系统冷却至15℃并添加溶解在水(30mL)中的氢氧化钾(1.62g)的溶液。使其达到25℃并将反应混合物脱气持续约10分钟。添加0.45g的三叔丁基磷鎓四氟硼酸盐并加热至45℃。在达到该温度后,加入0.17g的乙酸钪并将其加热至50℃持续1小时。

[0143] 使用HPLC分析来控制反应。在反应结束时,将其冷却至25℃,加入25mL的水和25mL

的乙酸异丙酯。

[0144] 在代卡利特硅藻土(dicalite)上过滤,分离各相,有机相用水洗涤,并且在45°C在减压将其浓缩,直到达到24mL的残余体积。

[0145] 将溶解在乙酸异丙酯中的反应产物用在水(30mL)中的85%正磷酸(3.25g)的溶液提取。

[0146] 包含产物的水相首先用5mL的乙酸异丙酯洗涤,并且然后在水(7.3mL)中的碳酸钾(5.75g)的溶液处理,并且最后用50mL的乙酸异丙酯提取。产物进入有机溶液。

[0147] 用水洗涤的有机相在45°C在减压浓缩,直到其变成黄色油状物(粗中间体N-1)。

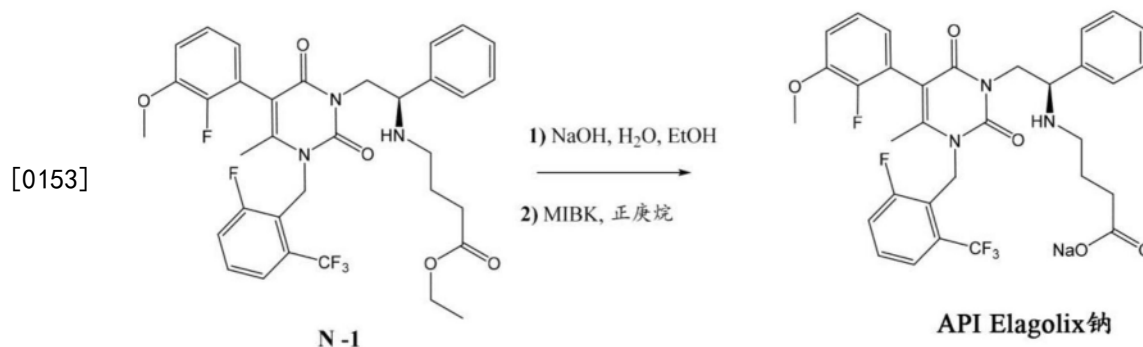
[0148] 将溶解在二氯甲烷中的油状物在硅胶(25g)上过滤,用730mL的80:20的氯甲烷/乙酸异丙酯的混合物洗涤。

[0149] 在减压和T=45°C浓缩溶剂,获得3.9g的无色油状物(HPLC纯度98.8%)。

[0150] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 7.66 (d, 1H, J=7, 6Hz); 7.58-7.51 (m, 2H); 7.24-7.16 (m, 7H); 6.73-6.58 (m, 1H); 5.33 (m, 2H); 4.89-4.82 (m, 1H); 4.00 (dd, 2H, J=14.2/6.8Hz); 4.03-3.84 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 2.34-2.15 (m, 4H); 2.09 (d, 3H, J=2.7Hz); 1.53-1.51 (m, 2H); 1.13 (t, 3H, J=7.3Hz)。

[0151] 实施例6

[0152] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤f),获得Elagolix钠盐。



[0154] 将1.84g的中间体N-1和10mL的乙醇装入圆底烧瓶中。缓慢滴入氢氧化钠(在7.36的水中的0.234g)的溶液并将系统加热至35°C持续1.5小时。

[0155] 使用TLC分析来控制反应。

[0156] 在反应结束时,将其冷却至25°C并将混合物在减压浓缩。

[0157] 将14mL的水和14mL的甲基异丁基酮添加到残余物中,将其加热至55°C持续10分钟并分离各相。水相用4.6mL的30%氢氧化钠处理并用14mL的甲基异丁基酮再提取两次。有机相用20mL的饱和氯化钠溶液洗涤并在减压浓缩,直到获得黄色油状物。残余物添加有15mL的甲基异丁基酮,并且溶液在Millipore过滤器(0.22 μm)上过滤。将其在减压浓缩,直到达到6mL的残余体积,并且然后缓慢滴入到置于剧烈搅拌下和25°C的正庚烷溶液(18.4mL)中。将其保持在搅拌下持续1小时并通过用正庚烷(4mL)洗涤来过滤固体。

[0158] 将其在45°C下在减压干燥持续1小时。

[0159] 获得1.3g的白色固体HPLC纯度=99.0%的Elagolix钠盐。

[0160] 将0.840g的粗制Elagolix钠盐溶解在4体积的甲基异丁基酮(3.36mL)中,并缓慢滴入到25°C置于剧烈搅拌下的10体积的正庚烷(8.4mL)中。将其保持在搅拌下持续1小

时,通过用正庚烷洗涤来过滤固体,并在45°C在减压对其进行干燥持续30分钟。同样的操作进行3次,获得0.550g的作为白色固体的Elagolix钠盐(HPLC纯度=99.6%;HPLC滴度=99.6%)。其¹H-NMR和MS分析数据与文献中报告的那些数据一致。图1示出了在实验装置的情况下和在上文描述的条件在产品样品上获得的HPLC色谱图的重要部分。

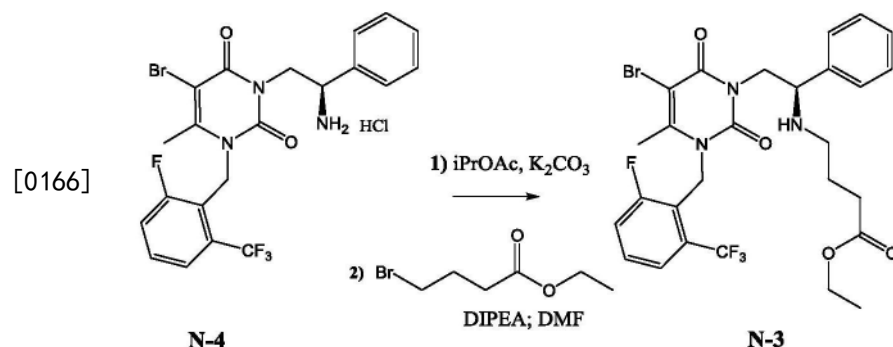
[0161] 发明人还已经注意到,该产物包含阿托品异构体(atropic isomer)即构象异构体的混合物,其存在是由于在Elagolix分子(3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基自由基)中的中心环上和和在附接到所述中心环的2-氟-3-甲氧基苯基上存在的取代基的空间位阻。这种空间位阻阻止围绕连接这两个环的键的自由旋转,如图3所示:在该图中,虚线所示的矩形代表3,6-二氢-4-甲基-2,6-二氧代-1(2H)-嘧啶基环的中间平面,并且在两个阿托品异构体中的第一个(在图的顶部示出)中,2-氟-3-甲氧基苯基基团在所述平面上方具有氟和甲氧基苯基取代基,而在第二个(在图的底部示出)中,所述取代基在平面下方。

[0162] 对在本实施例中获得的产品的样品,然后在实验装置的情况下和在上文描述的条件下手性柱上进行HPLC测试。色谱图在图2中再现,图2报告了由于由手性柱分离的两个阿托品异构体而存在两个峰。

[0163] 通过手性HPLC测定的其他阿托品异构体之间的比率等于1.03。

[0164] 比较实施例7

[0165] 该实施例涉及步骤c),所述步骤c)在相对于根据本发明的该步骤的条件更高的温度(80°C而不是35°C)进行。



[0167] 将30g的中间体N-4悬浮于在圆底烧瓶中的140mL的乙酸异丙酯中。

[0168] 添加在水(200mL)中的碳酸钾(52g)的溶液并在25°C保持在剧烈搅拌下持续2小时。

[0169] 分离各相,将有机相用水洗涤两次,并加入30mL的N,N-二甲基甲酰胺。

[0170] 在45°C在减压除去乙酸异丙酯,并且将10mL的4-溴-丁酸乙酯和13.60mL的N,N-二异丙基乙胺添加到溶液中。

[0171] 将溶液在80°C保持在搅拌下持续20小时。

[0172] 在反应结束时(使用HPLC分析来控制反应),将其冷却至25°C并加入150mL的水和150mL的乙酸异丙酯。

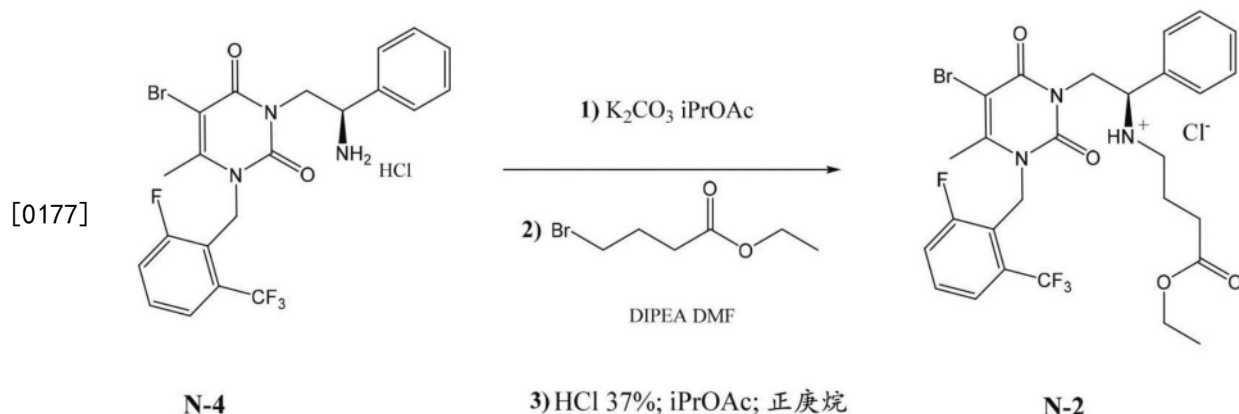
[0173] 分离各相,用水洗涤有机相并在45°C在减压将其浓缩,直到达到恒重。

[0174] 获得33.6g的黄色油状物(HPLC纯度59%,主要杂质4%)。

[0175] 实施例8

[0176] 该实施例涉及作为单一合成步骤进行的本发明的工艺的的步骤c)和步骤d),该单一

合成步骤导致从中间体N-4到成盐为盐酸盐的中间体N-2。



[0178] 在氮气下将中间体N-4 (57.2g) 和乙酸异丙酯 (268.7mL) 装入圆底烧瓶中。将悬浮液保持在搅拌下 ($T=25^{\circ}C$ 持续10分钟), 之后将用碳酸钾 (99.4g) 和水 (383mL) 制备的溶液添加到悬浮液中, 保持温度低于 $25^{\circ}C$ 。将其在 $25^{\circ}C$ 下保持在剧烈搅拌下持续12小时。

[0179] 分离各相, 有机相用水洗涤, 并加入N,N-二甲基甲酰胺 (138mL)。

[0180] 通过在 $45^{\circ}C$ 在减压蒸馏来除去残留的乙酸异丙酯。

[0181] 将4-溴-丁酸乙酯 (30.5mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (44.5mL) 添加到溶液中, 保持温度低于 $25^{\circ}C$ 。

[0182] 将溶液加热至 $35^{\circ}C$ 并在 $35^{\circ}C$ 保持在搅拌下持续40小时 (在该时间段结束时进行HPLC控制)。

[0183] 将其冷却至 $25^{\circ}C$, 加入286mL的水和286mL的乙酸异丙酯。

[0184] 分离各相并用水洗涤有机相。

[0185] 将乙酸异丙酯 (550mL) 添加到有机相中, 将溶液冷却至 $15^{\circ}C$ 并添加37%盐酸 (10.0mL), 将温度保持在约 $25^{\circ}C$ ($pH=1$)。

[0186] 通过在减压蒸馏来浓缩溶液, 然后加入乙酸异丙酯 (165mL) 和乙醇 (5.8ml), 并且将其搅拌持续几分钟。

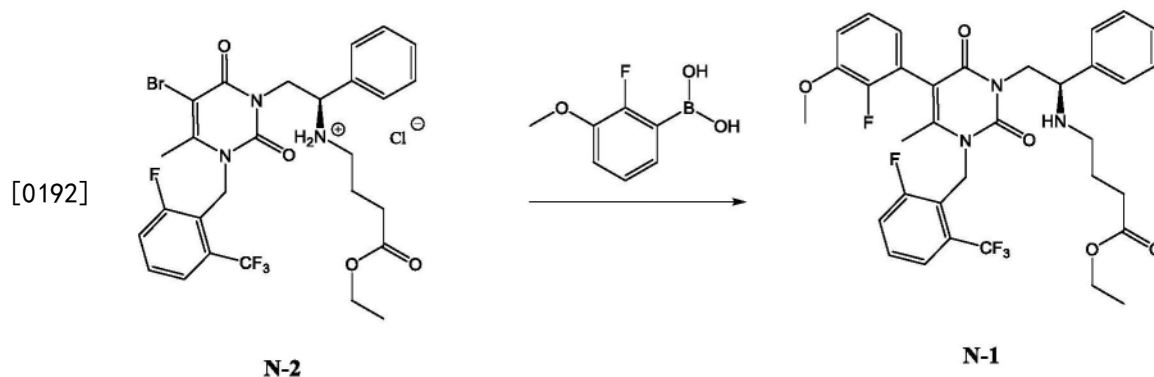
[0187] 将这样的溶液滴到预冷至 $5^{\circ}C$ 的正庚烷 (705mL) (白色固体沉淀) 上。

[0188] 将悬浮液在 $0^{\circ}C$ 保持在搅拌下持续1小时, 然后过滤固体并在 $45^{\circ}C$ 在减压干燥, 直到达到恒重。

[0189] 中间体N-2=54.5g (白色固体, HPLC纯度92.1%)。

[0190] 实施例9

[0191] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤e), 其中中间体N-2作为盐酸盐成盐。



[0193] 在氮气下将中间体N-2 (13.9g)、2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 (9.56g) 和四氟硼酸三叔丁基磷鎓 (1.24g) 装入圆底烧瓶中。

[0194] 添加先前用氮气脱气的丙酮 (166.8mL), 并通过将氮气鼓泡到溶液中在25℃下保持在搅拌下持续10分钟。

[0195] 将反应混合物冷却至5℃, 向其中加入用氮气脱气的在水 (55.6mL) 中的氢氧化钾 (5.52g) 的溶液, 保持温度低于15℃ (pH=9)。

[0196] 将其加热至40℃, 同时搅拌持续1小时, 仍然将氮气鼓泡到溶液中。

[0197] 将其加热至50℃, 加入乙酸钡 (0.48g), 并且将其在氮气气氛下保持在搅拌下持续16小时 (HPLC控制, 中间体N-2小于0.2%)。

[0198] 当HPLC控制检测到中间体N-2的不完全消失时, 加入乙醇 (27.8mL) 并继续搅拌持续3小时 (HPLC控制, 未检测到中间体N-2)。

[0199] 将其冷却至25℃。

[0200] 添加水 (70mL) 和乙酸异丙酯 (70mL)。

[0201] 过滤获得的两相体系并分离各相, 用水洗涤有机相。

[0202] 将有机相在减压下在40℃浓缩, 直到达到约120mL的体积, 将其添加到通过将85%正磷酸 (10.6g) 与水 (100mL) 混合获得的酸性溶液中。

[0203] 将获得的两相体系在25℃下保持在搅拌下持续30分钟。

[0204] 分离各相: 产物在水相中, 其用乙酸异丙酯洗涤。

[0205] 分离各相, 并且将水相 (其包含产物) 滴入到用碳酸钾 (18.83g) 和水 (24mL) 获得的碱性溶液中, 温度保持在25℃-30℃。

[0206] 加入乙酸异丙酯 (163mL), 并且将两相体系在25℃搅拌持续20分钟。

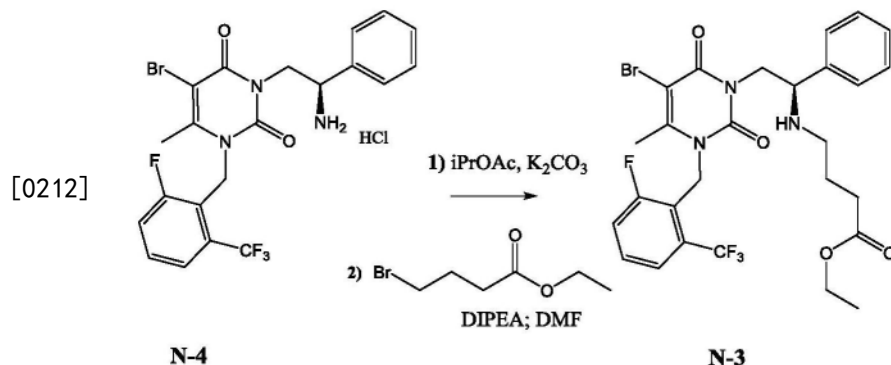
[0207] 分离各相; 在该过程的这个阶段, 产物被包含在有机相中, 其用水 (74mL) 洗涤。

[0208] 将有机相在45℃在减压浓缩, 直到获得油状物, 该油状物在硅胶层 (67.45g) 上与80:20的二氯甲烷/乙酸异丙酯的混合物一起过滤。

[0209] 在45℃在减压浓缩溶液, 获得11.0g的中间体N-1 (无色油状物, HPLC纯度99%)。

[0210] 实施例10

[0211] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤c) 的实施。



[0213] 将5g的中间体N-4悬浮于在圆底烧瓶中的23.5mL的乙酸异丙酯中。

[0214] 添加在水 (33.5mL) 中的碳酸钾 (8.68g) 的溶液并在25℃保持在剧烈搅拌下持续2小时。

[0215] 分离各相, 有机相用水洗涤两次并加入5mL的N,N-二甲基甲酰胺。

[0216] 在45℃在减压除去乙酸异丙酯,并且将2.0mL的4-溴-丁酸乙酯和2.9mL的N,N-二异丙基乙胺添加到溶液中。将溶液在35℃保持在搅拌下持续40小时。

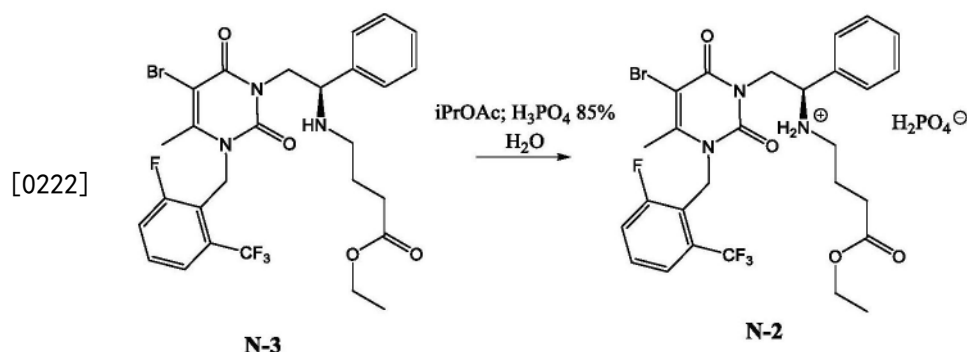
[0217] 在反应结束时(使用HPLC分析来控制反应),将其冷却至25℃并加入25mL的水和25mL的乙酸异丙酯。

[0218] 分离各相,有机相依次用水洗涤、用NaCl水溶液洗涤、用1M的HCl酸性水溶液洗涤、用8%NaHCO₃碱性水溶液洗涤,并且最后用水洗涤。

[0219] 将有机相在45℃在减压浓缩,除去至少90%的溶剂,获得黄色油状物,该黄色油状物原样用于以下实施例的反应中。

[0220] 实施例11

[0221] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤d)的实施,其中质子酸是磷酸。



[0223] 将如实施例10中所描述获得的中间体N-3(250mL)溶解在1.1L的乙酸异丙酯中。

[0224] 该溶液用在水(614mL)中的85%正磷酸(57g)的溶液处理。

[0225] 分离各相,并在水(145mL)中的85%正磷酸(23.4g)的溶液再提取有机相。

[0226] 将包含产物的水相在25℃保持在搅拌下,直到沉淀出白色固体,将该白色固体过滤并在过滤器上用水洗涤。

[0227] 将其在50℃在减压干燥,直到达到恒重。

[0228] 获得231g的中间体N-2(白色固体,HPLC滴度98.1%),其在没有任何进一步纯化的情况下被直接原样用于后续步骤。

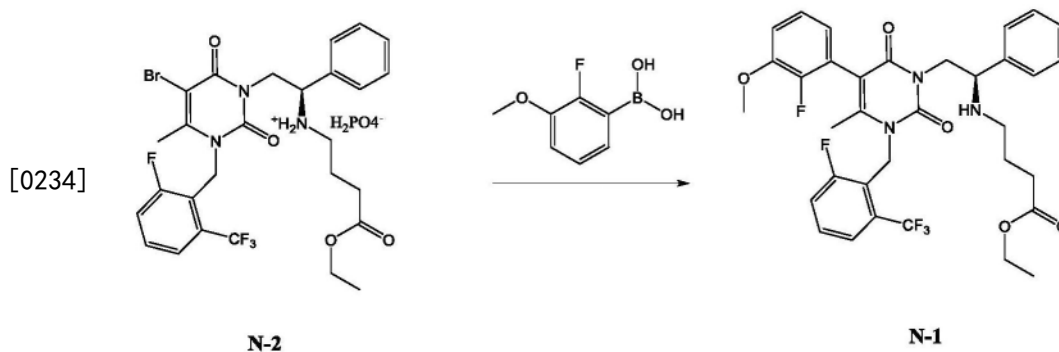
[0229] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):7.67-7.49(m,3H);7.30-7.24(m,5H);5.33(s,2H);4.11-4.05(m,3H);4.00(dd,2H,J=7.5Hz);2.52-2.50(m,3H);2.37(t,2H,J=6.9Hz);2.23(t,2H,J=7.3Hz);1.61-1.57(m,2H);1.13(t,3H,J=7.2Hz)。

[0230] 图4、图5和图6分别再现了用上文描述的仪器和方法获得的在本实施例中制备的中间体N-2的DRX衍射光谱、DSC热图谱和FT-IR光谱。

[0231] 使用碳、氢和氮的元素分析并且利用磷酸盐的离子色谱法来确定样品的组成,提供以下结果:根据建议的结构,碳=43.62%;氢=4.27%;氮=5.60%;磷酸盐=15.78%(中间体N-3的磷酸二氢盐)。

[0232] 实施例12

[0233] 该实施例涉及本发明的工艺的步骤e),其中中间体N-2用磷酸成盐。



[0235] 在氮气下在圆底烧瓶中，装入按照实施例11的程序获得的中间体N-2 (200g)、2-氟-3-甲氧基苯基硼酸 (138g) 和四氟硼酸三叔丁基磷鎓 (18g) 和丙酮 (2250mL)。

[0236] 在用氮气对悬浮液脱气后，将反应混合物冷却至5℃，向其中加入预先用氮气脱气的在水 (880mL) 中的氢氧化钾 (88g) 的溶液，保持温度低于15℃。

[0237] 将其加热至45℃，加入乙酸钡 (7g) 并将其在氮气氛下保持搅拌持续2小时 (HPLC控制，未检测到中间体N-2)。

[0238] 将其冷却至25℃。

[0239] 添加水 (1000mL)、乙酸异丙酯 (1000mL) 和代卡利特硅藻土。

[0240] 过滤体系，分离各相，用水洗涤有机相。

[0241] 在40℃在减压浓缩有机相直到小体积后，将其倒入通过将85%正磷酸 (117g) 与水 (1250mL) 混合获得的酸性溶液中。

[0242] 将获得的两相体系在25℃下保持搅拌持续30分钟。

[0243] 分离各相：产物在水相中，其用乙酸异丙酯洗涤。

[0244] 分离各相，并且将水相 (其包含产物) 滴入到用碳酸钾 (271g) 和水 (345mL) 获得的碱性溶液中，将温度保持在25℃-30℃。

[0245] 加入乙酸异丙酯 (2350mL)，并将两相体系在25℃搅拌持续20分钟。

[0246] 分离各相，有机相用水洗涤，并在45℃在减压浓缩直到油状物 (HPLC纯度 = 93.6%)，将其溶解在二氯甲烷 (145mL) 中。

[0247] 将一部分溶液 (150mL) 与70g的硅胶和9g的脱色碳一起置于搅拌下持续2小时。

[0248] 通过用二氯甲烷洗涤残余物来过滤悬浮液并将有机溶液在膜过滤器上进一步过滤，在蒸发溶剂后获得中间体N-1 (70g的油状物，HPLC纯度 = 98.1%)。

[0249] 这样的中间体可以原样用于本发明的步骤f)。

[0250] 以与实施例5中描述的相同的方式在硅胶上过滤包含在二氯甲烷中的中间体N-1的溶液的剩余部分，并用于本发明的后续步骤f)。

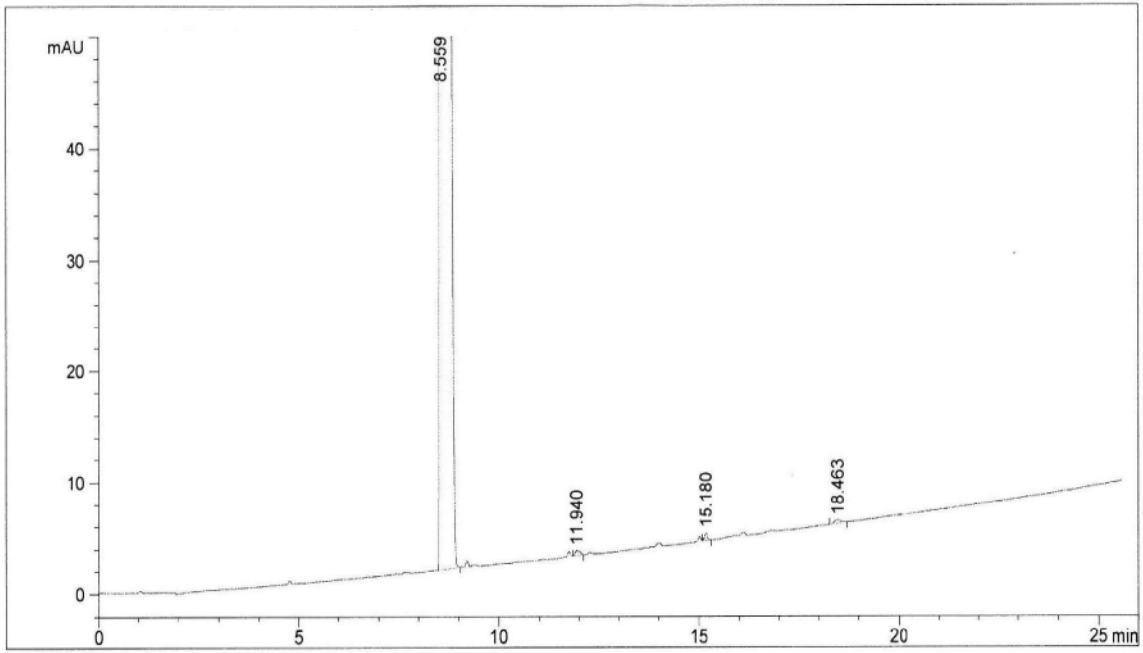


图1

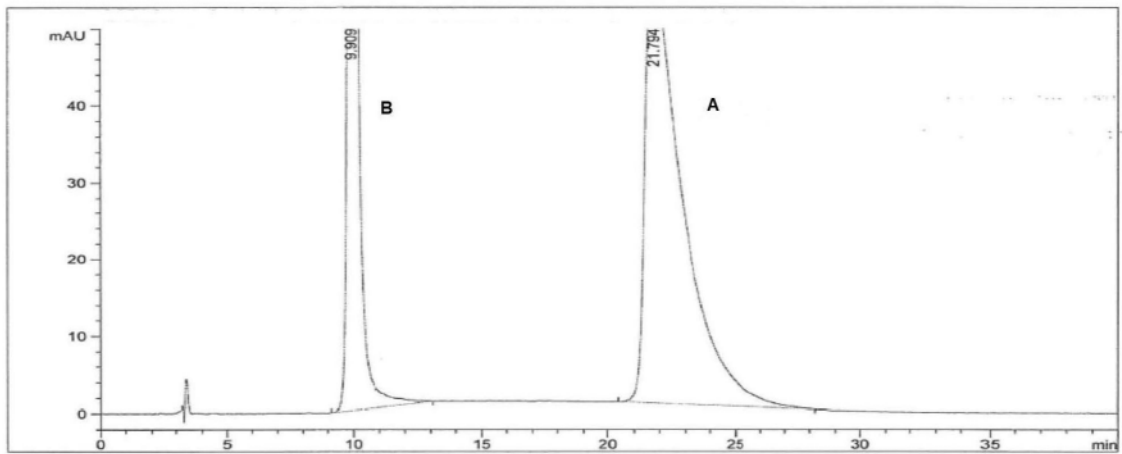


图2

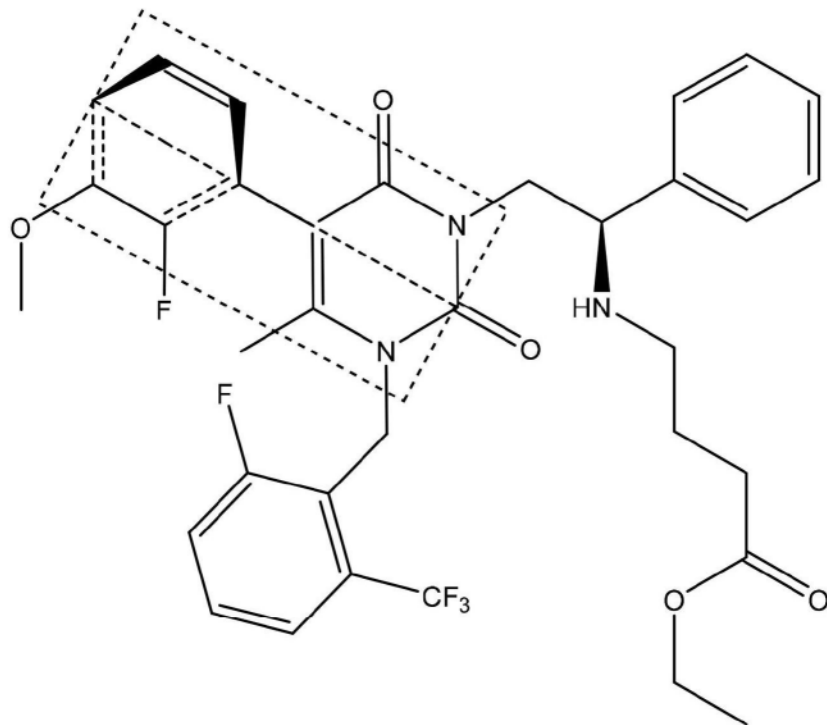
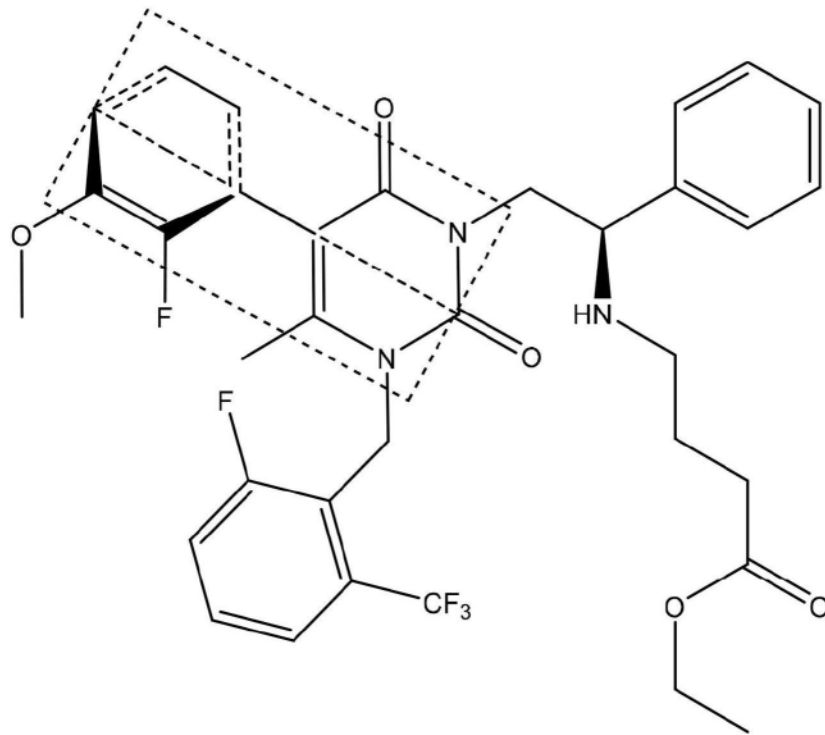


图3

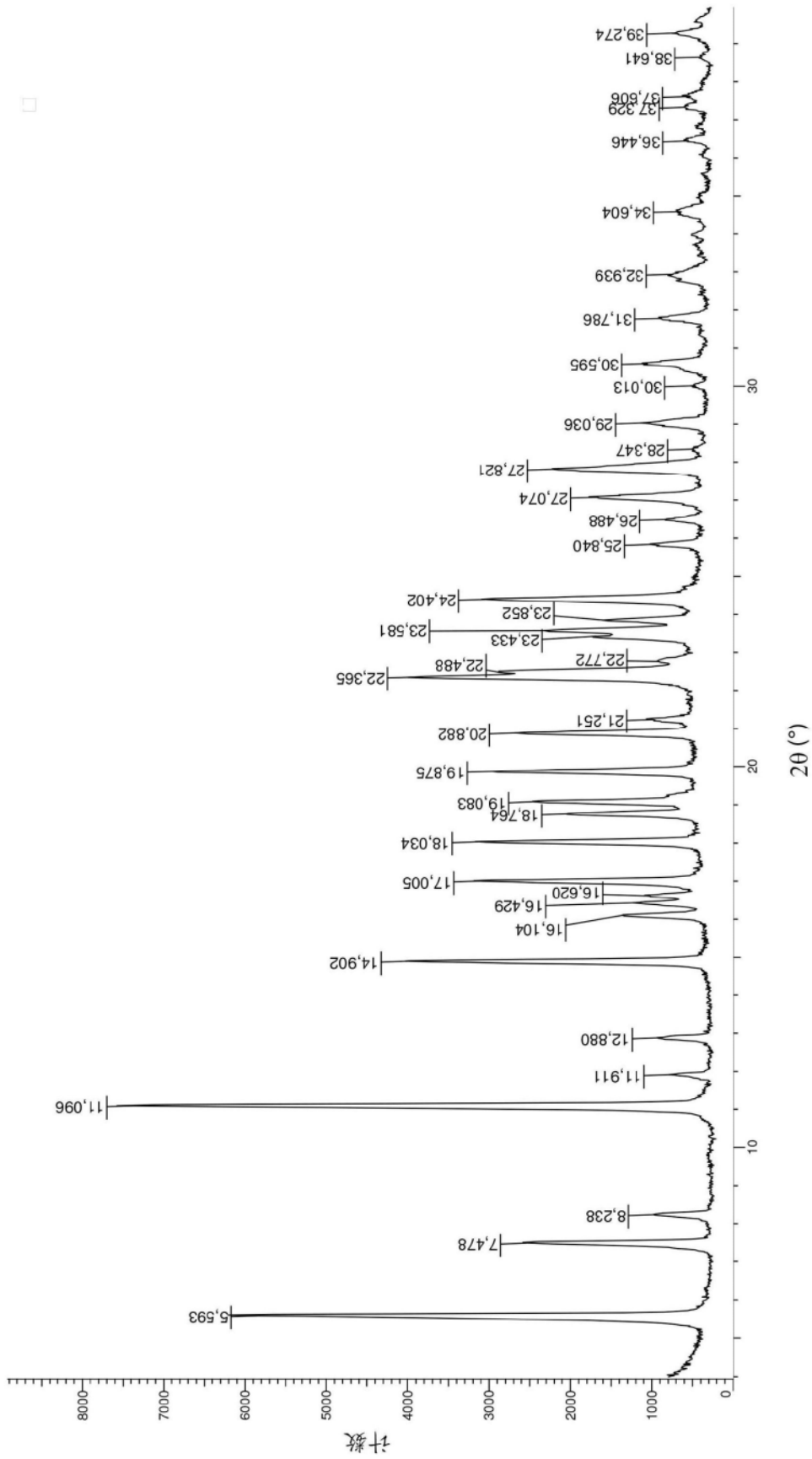


图4

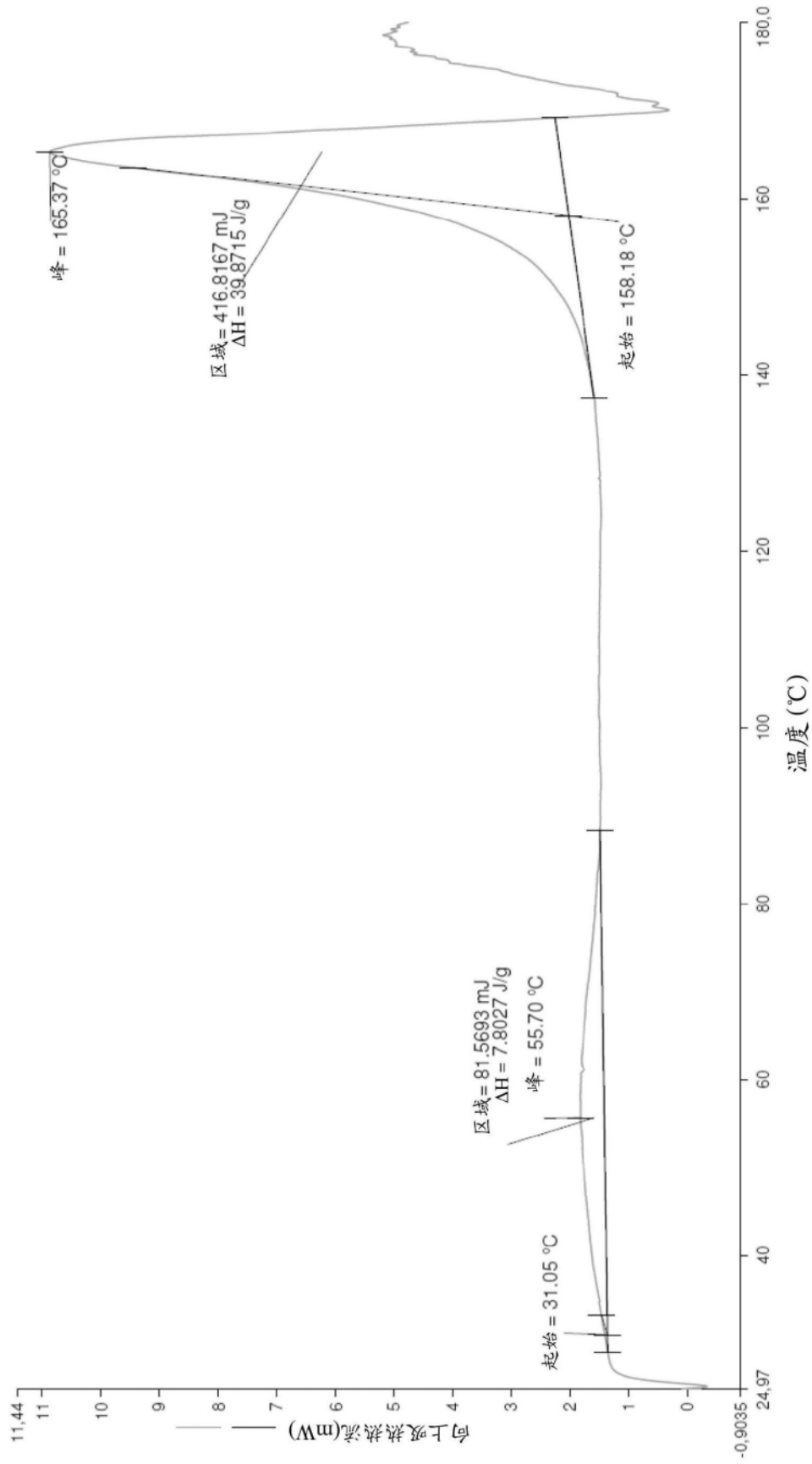


图5

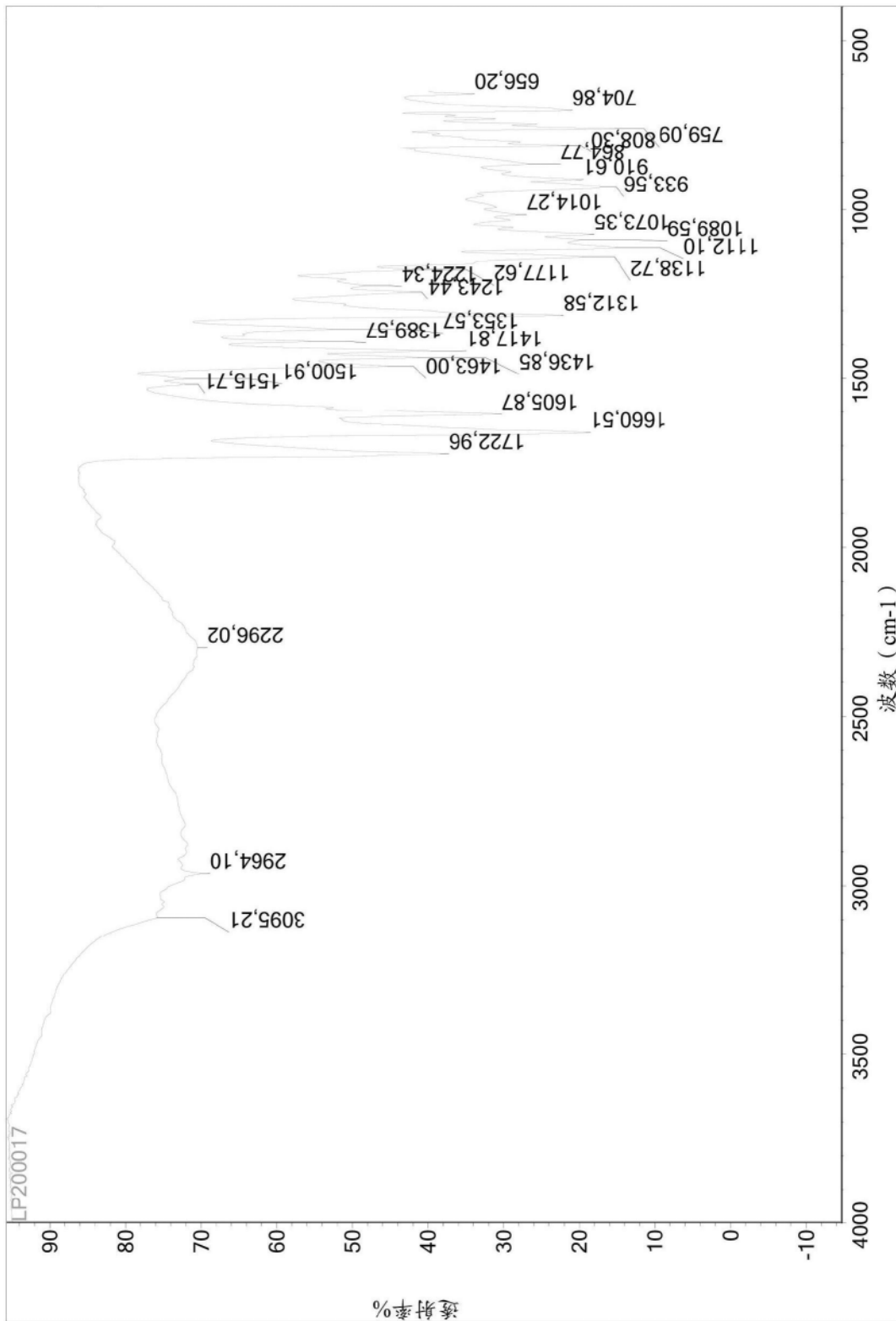


图9